

WOUND CLADDING MATERIAL

Patent Number: JP6233809

Publication date: 1994-08-23

Inventor(s): KUBOTA SHIZU

Applicant(s):: SHIZU KUBOTA

Requested Patent: ☐ JP6233809

Application Number: JP19930043198 19930208

Priority Number(s):

IPC Classification: A61L15/16 ; A61L15/44

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PURPOSE:To provide a wound cladding material excellent in the absorption property of an exudation from a wound face and in the release property from the wound face by containing at least a temperature-sensitive polymer compound having the lower limit critical compatibility temperature.

CONSTITUTION:A material containing at least a temperature-sensitive polymer compound having the lower limit critical compatibility temperature (LCST) is used for a wound cladding material. The temperature-sensitive polymer compound preferably has the LCST of 0-50 deg.C, and a poly N-substituted acrylic amide derivative, its copolymer, a polyvinyl methyl ether, polypropylene oxide, ether methyl cellulose, or a polyvinyl alcohol partial acetate can be used for the temperature-sensitive polymer compound. An antibacterial agent is contained, and the external antibacterial agent is preferably used. An extracellular matrix containing a material accelerating the wound healing, increasing the affinity for tissues, and having an effect to accelerate epithelization is preferable in particular.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-233809

(43) 公開日 平成6年(1994)8月23日

(51) Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 L 15/16
15/44

7167-4C
7167-4C

A 6 1 L 15/ 01
15/ 03

審査請求 未請求 請求項の数10 F D (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平5-43198

(22) 出願日 平成5年(1993)2月8日

(71) 出願人 391021064

堀田 俊

東京都国立市東3丁目21-24

(72) 発明者 堀田 俊

東京都国立市東3丁目21-24

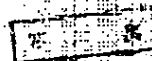
(74) 代理人 弁理士 長谷川 芳樹 (外4名)

(54) 【発明の名称】 創傷被覆材

(57) 【要約】

【構成】 下限臨界共溶温度 (L C S T) を有する温度感応性高分子化合物 (例えば、ポリN-置換アクリルアミド誘導体、ポリN-置換メタアクリルアミド誘導体、およびこれらの共重合体、ポリビニルメチルエーテル、ポリプロピレンオキシド、エーテル化メチルセルロース、又はポリビニルアルコール部分酢化物) を少なくとも含むことを特徴とする創傷被覆材。

【効果】 上記は、L C S T を有する温度感応性高分子化合物の熱可逆的溶解化特性に基づき、創傷面からの滲出液の吸収性に優れ、しかも創傷面からの離脱性にも優れた創傷被覆材が得られる。この創傷被覆材を用いた場合、該被覆材の離脱時に創面に実質的に損傷を与えないばかりでなく、被覆材交換時の手間および患者の苦痛が著しく軽減される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 下限臨界共溶温度(LCST)を有する温度感応性高分子化合物を少なくとも含むことを特徴とする創傷被覆材。

【請求項2】 前記下限臨界共溶温度が0℃より高く50℃以下である請求項1記載の創傷被覆材。

【請求項3】 前記高分子化合物が、ポリN-置換アクリルアミド誘導体、ポリN-置換メタアクリルアミド誘導体、およびこれらの共重合体、ポリビニルメチルエーテル、ポリプロピレンオキサイド、エーテル化メチルセルロース、およびポリビニルアルコール部分酢化物からなる群から選ばれる請求項1記載の創傷被覆材。

【請求項4】 抗菌剤を含有する請求項1記載の創傷被覆材。

【請求項5】 創傷治癒を促進させる物質を含有する請求項1記載の創傷被覆材。

【請求項6】 前記高分子化合物の形状が、フィルム状、織布状、不織布状、スポンジ状又はまたはゲルフィルム状である請求項1記載の創傷被覆材。

【請求項7】 前記高分子化合物が支持体の表面にコーティングされている請求項1記載の創傷被覆材。

【請求項8】 前記支持体の形状が、フィルム状、織布状、不織布状、又はスポンジ状である請求項7記載の創傷被覆材。

【請求項9】 前記高分子化合物が支持体の表面にグラフト重合されている請求項7記載の創傷被覆材。

【請求項10】 前記支持体の形状がフィルム状、織布状、不織布状またはスポンジ状である請求項9記載の創傷被覆材。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】本発明は、火傷などの創傷の被覆に好適に用いられる材料に関する。さらに詳しくは、本発明は創傷被覆材の交換時、或いは創傷が治癒した際に、創傷面に実質的に損傷を与えることなく、容易に且つ患者に苦痛を与えることなく離脱することが可能な創傷被覆材に関する。本発明は更に、創傷面の感染を防止すると同時に、治癒を促進させることが可能な創傷被覆材に関する。

【従来の技術】従来、火傷をはじめとした創傷を被覆、保護する目的で開発されてきた創傷被覆材は、構造上から大別すると次の2種類に分類される。

1) ガーゼのような織布、不織布或いは、スポンジなどに代表される材料であり、有孔性に富むことを構造上の特徴とする。

2) キチン、コラーゲン、フィブリンなどの生体由来材料、あるいはポリウレタン、シリコーンゴム、シリコーンゲルのような人工材料からなるフィルムで、有孔性が非常に乏しいことを特徴とする。

上記した両者のように、構造上全く異なった材料には、それぞれ長所と短所がある。前者の有孔性の高い織布、

不織布、スポンジなどから構成される創傷被覆材の長所は、創傷面から分泌される大量の滲出液を孔中に保持することができるため、創傷面での滲出液の貯溜を防止し、感染などの頻度を下げることができること、および有孔性が高いために創傷被覆材の外側から抗菌剤、鎮痛剤あるいは治癒促進剤のような薬剤を塗布し、創傷面に到達させることが可能であることが挙げられる。また、有孔性の高い材料は柔軟性が高く、複雑な形状をした創傷面にも良く密着すること、更には、創傷面に必要な酸素などが自由に通過できることも特徴である。一方、これらの有孔性の高い材料の問題点として最も重大なものは、材料の孔の中に組織の滲出液あるいは組織が侵入して、材料の交換時或いは治癒後の脱着が非常に困難になり、無理に上記材料を取り外すと、せっかく治癒した組織が破損し治癒を大巾に遅らせるばかりでなく、取り外しに手間がかかり、同時に患者に著しい苦痛を与えてしまうことである。また、これらの有孔性の材料においては、水分の蒸発性が高すぎて創傷面が過度に乾燥し治癒が遅れること、大きな有孔性のため外部から細菌が創傷面に到達できるというような問題点が指摘されている。

一方、有孔性に乏しい後者のフィルム性状を有する材料の長所は、前述した有孔性材料の最大の問題点である創傷面からの剥離の困難性が著しく改善されること、また該材料自身が高い細菌のバリエーション性を有していること、また創傷面からの水分の過度の蒸散性を迎え、創傷面の乾燥を防止できることなどである。一方、有孔性の低い材料の最大の問題点は、有孔性の高い材料の長所である滲出液の吸収性に乏しく、創傷被覆材と創傷面との間に大量の滲出液が貯溜し、細菌繁殖の良好な温床になってしまふこと、および材料の外側から治療薬を創傷面に到達させることが困難なことである。また、フィルム状の材料においては、複雑な形状を有する創傷面への密着が困難であることなど種々の問題が未解決のまま残されている。上記した種々の問題点を解消するために、従来より幾つかの試みが行われてきた。例えば、有孔性材料の致命的な問題点である創傷面からの離脱性を改善するために、多孔質のレーヨン織布にワセリン軟膏をコーティングしたもの(川上重彦ら、非固着性ガーゼ(アダプチック)の表在性皮膚欠損創に対する臨床効果、基礎と臨床、22, 1113, 1988)や、ナイロン織布にシリコーンをコーティングしたもの(富士森良輔、よりよいwound dressingを得るため、皮膚科の臨床、32, 1403, 1990)が開発されている。しかしながら、上記の材料では剥離性はある程度改善されるものの、欠損部の深度が深い創面に長期間使用すると剥離に非常に困難を伴う。一方、有孔性の乏しいフィルム状の材料の重大な問題点である創傷面からの滲出液の貯溜性を改善するために、フィルム状の材料にスリットを入れたもの、あるいはフィルム層の創傷面側に吸水性の不織布あるいはハイドロゲルをラミネートした材料が開発されて

いる(中村元信ら、ポリウレタン膜と吸水性不織布からなる抗菌剤含有創傷被覆材の開発-I 基礎的評価-I、日形会誌、12、443、1992; Fowler E.F. ら、A new hydrogel wound dressing for the treatment of open wounds, Ostomy/Wound Management 37、39、1991)。しかしながら、創傷面からの滲出液が多量の場合は、吸水性不織布あるいは、ハイドロゲルの吸水能力に限界があり、有孔性材料と比較すると創面での滲出液の貯留が認められる。以上のように、有孔性材料の長所である滲出液の吸収性が高いという性質、および被覆材の外側から各種の薬剤を塗布し創面に到達させることのできるという性質と、非有孔性材料の長所である創傷面からの剥離性が良好という両者の性質を併せ持つ効果的な創傷被覆材は、従来開発されていなかった。

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上述したように創傷面からの滲出液の吸収性に乏しいか或いは創傷面からの離脱性に乏しいという従来の創傷被覆材の問題点を同時に解決できる創傷被覆材を提供することにある。

【課題を解決するための手段】本発明者は鋭意研究の結果、下限臨界共溶温度(Lower Critical Solution Temperature; 以下「LCST」と略記する)を有する温度感応性高分子化合物を含む材料を創傷被覆材として用いることが、上述した問題点の解決に極めて効果的であることを見出した。ここにLCSTとは、温度感応性高分子化合物の水和と脱水和の転移温度をいう(このLCSTの詳細については、例えば、Haskins, M. ら、J. Macromol. Sci.-Chem., A2(8)、1441(1968)を参照することができる)。以下、本発明を詳細に説明する。

(LCST)本発明においては、上記温度感応性高分子化合物は、上記LCSTが0~50℃(0℃より高く50℃以下)、更には0~37℃(0℃より高く37℃以下)であることが好ましい。このLCSTは、例えば、以下のようにして測定することができる。温度感応性高分子を所定の水溶液(例えば生理的食塩水)に約1wt%の濃度で溶解し、融点測定装置を用いて1分間に約3℃の速度で昇温させた際に、濁りが初めて生じる温度を目視で判定し、この温度をLCSTとする。本発明においては、LCSTより高い温度では非水溶性であり、温度をLCSTより低く下げることによって可逆的に水溶性となる温度感応性高分子化合物が好ましく用いられる。LCSTより高い温度においては、このような温度感応性高分子化合物は水中でも固体状態であるため、創傷被覆材としての機能を有している。一方、創傷被覆材の交換時或いは創傷が治癒した時点で、該創傷被覆材を創面から取り外す際に温度をLCSTよりも低くすれば、上記温度感応性高分子化合物は水溶性の状態になるため、創傷面に損傷を与えることなく、容易に且つ患者に苦痛を与えることなく、創面から取り外すことがで

きる。

(温度感応性高分子化合物)本発明に好ましく使用することができる温度感応性高分子化合物としては、ポリN-置換アクリルアミド誘導体、ポリN-置換メタアクリルアミド誘導体およびこれらの共重合体、ポリビニルメチルエーテル、ポリプロピレンオキシド、エーテル化メチルセルロース、ポリビニルアルコール部分酢化物などが挙げられる。本発明において特に好ましく用いられるものは、ポリN-置換アクリルアミド誘導体またはポリN-置換メタアクリルアミド誘導体またはこれらの共重合体、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルアルコール部分酢化物である。本発明において好ましく用いられる高分子化合物を、以下にLCSTが低い順に列挙する。ポリN-アクリルピペリジン; ポリN-n-プロピルメタアクリルアミド; ポリN-イソプロピルアクリルアミド; ポリN、N-ジエチルアクリルアミド; ポリN-イソプロピルメタアクリルアミド; ポリN-シクロプロピルアクリルアミド; ポリN-アクリロイルピロリジン; ポリN、N-エチルメチルアクリルアミド; ポリN-シクロプロピルメタアクリルアミド; ポリN-エチルアクリルアミド

上記の高分子は単独重合体(ホモポリマー)であっても、上記重合体を構成する単量体と他の単量体との共重合体であってもよい。このような共重合体を構成する他の単量体としては、親水性単量体、疎水性単量体のいずれも用いることができる。一般的には、親水性単量体と共重合するとLCSTは上昇し、疎水性単量体と共重合するとLCSTは下降する。従って、これらの共重合すべき単量体を選択することによっても、所望のLCSTを有する高分子化合物を得ることができる。上記親水性単量体としては、N-ビニルピロリドン、ビニルピリジン、アクリルアミド、メタアクリルアミド、N-メチルアクリルアミド、ヒドロキシエチルメタアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシメチルメタアクリレート、ヒドロキシメチルアクリレート、酸性基を有するアクリル酸、メタアクリル酸およびそれらの塩、ビニルスルホン酸、スチルスルホン酸など、並びに塩基性基を有するN、N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、N、N-ジエチルアミノエチルメタクリレート、N、N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミドおよびそれらの塩などが挙げられる。一方、上記疎水性単量体としては、エチルアクリレート、メチルメタクリレート、グリシジルメタクリレート等のアクリレート誘導体およびメタクリレート誘導体、N-n-ブチルメタアクリルアミドなどのN-置換アルキルメタアクリルアミド誘導体、塩化ビニル、アクリロニトリル、スチレン、酢酸ビニルなどが挙げられる。本発明の創傷被覆材は、上記したLCSTを有する温度感応性化合物を少なくとも含むものであるが、必要に応じて他の成分を含んでもよい。このような態様における「他の成分」として

をLCTより低い温度で水に溶解し、高分子の水溶液を氷点以下に冷却することによって凍結した後、乾燥結物を真空乾燥する方法、いわゆる凍結乾燥法によって、透過多孔性を有する上記温度感応性高分子の入ゲンジを作成することができる。また、該温度感応性高分子の水溶液をLCTより低い温度で、ガーゼに代装される織布、不織布、又はポロジあるいはイソングルにコーティングした後に、該コーティング物と支持体によつて凍結乾燥することによって、支持体表面に透過多孔性の温度感応性高分子入ゲンジが形成される。また、該温度感応性高分子の性質を利用して、本発明の創傷被覆材を作製することもできる。該温度感応性高分子入ゲンジは、一方、温度感応性高分子を織布、不織布、又はポロジ、あるいはアルミなどの支持体の表面にグラフト、あるいはグラフト重合することによって、本発明の創傷被覆材を作製することもできる。該温度感応性高分子入ゲンジから成る創傷被覆材を作製することは、比較的容易である。例えば、低温ゾラ重合法は支持体の材質、形状などに依りてそれぞれ最適な方法を選択することができる。例えば、低温ゾラ重合法は支持体のバルクの性質を損なうことが少なく、比較的ツカレが生じにくい支持体ポリマー、例えばポリプロピレン、ポリエチレン、ポリテトラフロエチレン、ポリメチルシロキサン、シリコンエスデル、ナイロンなどのポリマーに容易にグラフト重合することが可能である。その他にも、支持体ポリマーの性質によつてオゾン酸化法、またはセリウムイオン法などのグラフト重合法が適宜使用可能である。

(創傷被覆材の使用の方法) 次に、本発明の創傷被覆材を実際に使用する際の使用の方法の一例について、具体的に述べる。本発明の創傷被覆材を、乾燥状態、あるいはLCTより高い温度の生理的食塩水に浸漬処理した状態で、創面に張り付け創面を被覆する。該創傷被覆材の交換時、あるいは創面が治癒し該被覆材を創面から取り外す際には、該LCTより低い温度(特に好ましくは、4℃近辺の温度)の水、生理食塩水によつて該創傷被覆材を温調状態にすることにより、該創傷被覆材を構成する温度感応性高分子を水溶性に変化させ、創傷被覆材を創面から剥離させることができる。したがって、本発明の被覆材の基材そのもの、あるいは支持体の創面との接触部分の基材が溶解するために、被覆材の剥離が極めて容易になり、治療過程の創面に何らの損傷を与えることなく、また患者に苦痛を与えずに、被覆材の交換ないし離脱が可能となる。以下に実施例を示し、本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲は特許請求の

は、後述する抗菌剤、創傷治癒促進物質の他に、例えば、鎮痛剤等が挙げられる。この場合、「他の成分」は、温度感応性化合物 100 (重量) 部に対して、0.5~30 部、更には 1~10 部の範囲で用いることが好ましい。

(抗菌剤) 本発明においては抗菌剤として、現在臨床で広く用いられている外用抗菌剤が好ましく用いられる。より具体的には、例えば硝酸銀、パラ-アミノベンゼンスルホンアミド、ゲンタマイシン (gentamicin)、銀スルファジアジン (silver sulfadiazine)、チリシチス酸、ピロキド酸、2-ヒドロキシ、ノルフロキサシン、オフロキサシン、シフロキサシンなどが好ましく用いられるが、これらに限定されるものではない。上記抗菌剤は、温度感応性化合物 100 部に対して、0.5~30 部、更には 1~10 部の範囲で用いることが好ましい。

(創傷治癒促進物質) 本発明においては創傷治癒を促進させる物質として、組織への親和性を高めると同時に上皮化を促進させる効果を有する細胞外マトリックスが特に好ましく使用される。より具体的には、例えば細胞外マトリックスとしては、各種タイプのコラーゲン、フィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニン、プロチオグリン、グリコサミノグリカンなどが好ましく用いられる。また、細胞外マトリックス以外にも、コラーゲンの熱変性物であるセラチン等も同様の効果を有するので、上記細胞外マトリックスと同様に用いることが可能である。上記創傷治癒促進物質は、温度感応性化合物 100 部に対して、0.1~50 部、更には 1~20 部の範囲で用いることが好ましい。

(創傷被覆材の製造方法) 次に、本発明の創傷被覆材の製造方法の具体的な例を示す。例えば、温度感応性高分子を有機溶媒に溶解するか、または CST より低い温度で水に溶解し、該溶液をソルベントキヤスタインジグ (solvent casting; 溶液流延) することによって、上記温度感応性高分子のフィルムから成る創傷被覆材を作成することができる。また、該温度感応性高分子溶液を、ガゼに代表される織布、不織布、スポンジあるいはフィルム状の支持体にキャストした後に溶媒を乾燥除去することによって、支持体表面に該温度感応性高分子がコーティングされた創傷被覆材を作成することができる。このように支持体表面に温度感応性高分子がコーティングされた創傷被覆材を作成することが可能である。

温度感応性高分子が 0.1~50 mg (乾燥重量) で、温度感応性高分子が 0.1~50 mg 程度、更には 0.5~10 mg 程度コーティングされていることが好ましい。更には、温度感応性高分子溶液に上記した抗菌剤あるいは治癒を促進する物質等を溶解または混合した後に、上記と同様の方法でソルベントキヤスタインジグすることによって、上記した創傷被覆材を作製することができる。更には、温度感応性高分子材料を作製することができる。

範囲により限定されるものであり、以下の実施例により限定されるものではない。

【実施例】

実施例1

N-イソプロピルアクリルアミド (NIPAAm, Eastman Kodak Co.) 50 g を蒸留水 650 ml に溶解した。氷冷後、窒素気流下、過硫酸アンモニウム 5 g および N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン 100 μ l を加え、氷冷下 5 時間さらに室温で 12 時間攪拌し、重合反応を行った。反応液を約 50℃ に加温して析出沈澱を回収、冷水に再溶解後、再度加温して析出沈澱を回収した。この操作を 2 回繰り返して精製した後、真空乾燥して温度感応性高分子、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド (PNIPAAm) 48 g を得た。得られた PNIPAAm の蒸留水溶液および生理食塩水溶液 (PNIPAAm 濃度: 1 wt %) の LCST を濁度法で測定したところ、それぞれ 32.5℃ および 30.8℃ であった。上記の方法で合成した PNIPAAm をアセトンに溶解し、濃度が 5 w/w % のアセトン溶液を作製した。該アセトン溶液中に日本薬局方のガーゼ (タイプ I) を浸漬し、ガーゼの繊維中に該溶液を充分しみ込ませた後、ガーゼを該溶液から取り出し、マイレクスフィルター (商品名、ミリポア社製) でろ過した窒素ガスを吹き付けて余分な溶液を除去し、室温で 10 分間乾燥した。上記の工程を 3 回繰り返して行うことによって、ガーゼに PNIPAAm をコーティングした。コーティング前後のガーゼの重量を測定したところ、コーティングされた PNIPAAm の乾燥重量は、ガーゼ 1 cm² 当り約 2 mg であった。コーティング前後のガーゼの顕微鏡写真をそれぞれ図 1、図 2 (倍率: いずれも 32 倍) に示すが、コーティング前にみられた細い繊維の乱れがコーティング後には見られなかった以外には、ガーゼの孔径などガーゼの構造にはほとんど変化が認められなかった。次に、ガーゼにコーティングした PNIPAAm の溶出挙動が、創傷被覆材として使用されている状態と、創面から取り外す際に LCST より低い温度の水で湿潤状態にした時とでどのように変化するかをシミュレートするために、以下に記すような実験を行った。上記の方法で、コーティングしたガーゼ 100 cm² を 30 ml の 37℃ の水中に浸漬し、1 週間放置した後、該水中の PNIPAAm の量を蒸発乾固法によって測定したところ、ガーゼ 1 cm² 当り PNIPAAm 1.8 $\times 10^{-2}$ mg (コーティングされた PNIPAAm の約 1%) が溶出していることが判明した。次に、上記ガーゼ浸漬溶液の温度を約 4℃ に下げ 5 分間放置した後に、該コーティングガーゼから溶出した PNIPAAm を蒸発乾固法で測定したところ、ガーゼ 1 cm² 当り 1.704 mg (コーティング量の約 85%) の PNIPAAm が溶出していることが判明した。上記の実験結果から、本発明の創傷被覆材は、創面に張られた状態では創

面から滲出する体液、あるいは該被覆材の外側から塗布される各種薬剤の水溶液に溶解することなく創傷被覆材としての機能を維持し、該被覆材を創面から外す時点で、LCST より低い温度の水を該創傷被覆材の外側からふりかけ、該被覆材の温度を LCST より低い温度に下げると同時に湿潤状態にすることにより、該被覆材を構成する PNIPAAm が溶解し、創傷被覆材の創面からの脱離が容易となることが示唆される。

実施例2

実施例1で用いた PNIPAAm を 10℃ の蒸留水に溶解し、1 w/w % の水溶液を作製した。次いで、径が 9.5 cm のシャーレ中に日本薬局方ガーゼ (タイプ I) を底面に敷きつめた後に、上記 PNIPAAm 水溶液 15 ml をシャーレ中に注入し、ガーゼを完全に浸した。次に、該シャーレを -80℃ の冷凍庫に 2 時間放置することによって完全に上記水溶液を凍結させた後、一昼夜真空乾燥器を用いて凍結乾燥を行い、本発明の創傷被覆材を作製した。該被覆材の表面の走査電顕 (走査電子顕微鏡) 写真 (倍率: それぞれ 70 倍および 560 倍) をそれぞれ図 3 (a)、図 3 (b) に示す。本被覆材の形状は、孔径が約 50 μ m の連通孔を有するスポンジ状であった。

実施例3

実施例1で用いた PNIPAAm をアセトンに溶解し、濃度が 5 w/w % のアセトン溶液を作製した。更に、該アセトン溶液に抗菌剤として銀スルファジアジン (silver sulfadiazine、田辺製薬 (株) 製) を溶解し、約 0.2 w/w % 溶液を作製した。該溶液を用いた以外は実施例1と全く同様の方法で、抗菌剤含有 PNIPAAm をコーティングしたガーゼを作製した。抗菌剤の含有量は、コーティングされた PNIPAAm に対して約 4% であった。即ち、本被覆材 1 cm² 当り 0.08 mg であった。上記の方法によって得られた創傷被覆材を実施例1と同様に、走査電顕によって観察したところ、その構造は実施例1で得られたものと全く同様であった。上記抗菌剤含有被覆材の抗菌性の試験を、下記に示す方法によって行った。NAC 寒天培地 (栄研化学 (株) 製) 20 ml を直径 90 mm のシャーレに注入して作製した寒天培地上に、 1×10^5 個/cm² の濃度になるように緑膿菌 (標準菌株: GN11189: P. aeruginosa) を播種した後、該寒天培地上に、上記により得た抗菌剤含有被覆材 (3 cm \times 3 cm) を乗せて 37℃ インキュベーター中で 2 日間培養した。培養後、該被覆材の下を寒天を 1 cm \times 1 cm \times 0.3 cm の大きさに切り取り、10 ml の滅菌生食水 (生理的食塩水) 中に入れてホモジナイズした後、これを試験液 A とした。一方、コントロール実験として、上記被覆材材料が乗っていない部分の寒天を 1 cm \times 1 cm \times 0.3 cm の大きさに切り取り、上記と同様の方法で、試験液 B を作製した。0.1 ml の試験液 A および 100,000 倍希釈

9

した0.1mlの試験液Bを、それぞれ新しく作製した上記と同様の寒天培地上に播種して37℃で一日間培養し、形成されたコロニー数から菌数を推察した。その結果、試験液B中の緑膿菌の濃度が約 5×10^7 / mlだったのに対して、試験液A中には緑膿菌は検出されなかった。この実験から、本発明の抗菌剤含有被覆材の抗菌効果は極めて良好であることが判明した。

実施例4

実施例1で用いたPNIPAAmを10℃の蒸留水に溶解し、1w/w%の水溶液を作製した。次いで、該PNIPAAm水溶液20mlのPHを3に調整した後、0.5w/v%牛真皮ペプシン可溶化タイプIコラーゲン溶液(KOKEN CELLGEN I-PC, 高研(株)製)4mlを加え10℃で良く混合し、PNIPAAm10部に対してコラーゲン1部を含む水溶液を作製した。次いで、径が9.5cmのシャーレ中に日本薬局方ガーゼ(タイプI)を底面に敷きつめた後に、上記水溶液15mlをシャーレ中に注入し、ガーゼを完全に浸した。次いで該シャーレを-80℃の冷凍庫に2時間放置して完全に該溶液を凍結させた後、真空乾燥器を用いて一昼夜凍結乾燥を行い、本発明の創傷被覆材を作製した。該被覆材の表面を走査電顕によって観察したところ、実施例2で得られたものと同様のスポンジ構造が認められた。

実施例5

8週齢のウィスターラット(雄)の側腹部から背部にかけて4cm×4cmの面積で無菌的に全層皮膚欠損創を作り、実施例1で作製した本発明の創傷被覆材(エチレンオキサイドガス滅菌済)を創面に密着させた後、更に滅菌ガーゼ8枚を重ねてエラストーバンドを用いて全周固定し、1週間留置した。コントロール実験として、上記と同様の方法で全層皮膚欠損創を作り、実施例1で用いた未コーティングの日本薬局方の滅菌ガーゼ(タイプI)を創面に密着させ、同様の方法で1週間留置した。1週間留置後、エーテル麻酔下に上記ラットから上記エラストーバンドを外した後、上記滅菌ガーゼ上に4℃の氷冷生食水を充分ふりかけ滅菌ガーゼに染み込ませた後、該滅菌ガーゼを外側から1枚ずつ剥離した。コントロール実験では、外側から5枚はがした時点で残りの3枚は創面に密着し、容易にはがすことが困難であった。この滅菌ガーゼを無理にはがすと、創面から大量の出血が認められた。これに対して、本発明の創傷被覆材を用いた場合には、滅菌ガーゼばかりでなく創傷被覆材自体も創面から容易にはがすことができ、創面からの出血はほとんど認められなかった。上記ガーゼおよび上記創傷被覆材を創面からはがした後、走査電顕によって観察した結果をそれぞれ図4および図5(いずれも倍率は84倍)に示す。この図4および図5において、矢印は付着組織を示す。図4、5からわかるように、上記ガーゼ(コントロール実験)の組織には大量の肉芽組織の固着が認められたのに対して、本発明の創傷被覆材の組織に

10

はほとんど肉芽の付着が認められなかった。更に、上記ガーゼおよび上記創傷被覆材を創面からはがした後の該ガーゼ、該被覆材および両者の創面の組織を切り出し、10%ホルマリン生食水で固定化し、HE(ヘマトキシリン-エオジン)染色して試料標本および組織標本を作製した。図6および7(いずれも倍率は2100倍)に該ガーゼおよび該被覆材の試料標本の顕微鏡写真を示す。この図6および7において、矢印はガーゼないし創傷被覆材に付着した再生皮膚組織を示す。更に、図8および9(いずれも倍率は2100倍)に該ガーゼをはがした後の創面および該被覆材をはがした後の創面の顕微鏡写真をそれぞれ示す。この図8および9において、矢印は創面に残存するガーゼ繊維を示す。これらの写真からわかるように、上記ガーゼ(コントロール実験)には大量の肉芽組織が付着していたのに対して、上記した本発明の創傷被覆材にはほとんど肉芽の付着は認められなかった。また図8からわかるように、ガーゼをはがした後の創面の組織中には、矢印で示すようにガーゼの糸の断片が認められたのに対して、本発明の被覆材をはがした後の創面(図9)においては、被覆材の断片は全く認められなかった。図8に矢印で示したガーゼの糸の断片は異物反応を惹起し、創傷治癒を顕著に遅らせる可能性がある。

実施例6

実施例2で作製したスポンジ状の本発明の被覆材を、実施例5と全く同様の方法でラットの全層皮膚欠損創面に密着させ、1週間留置後、実施例5と全く同様の方法で創面から剥離させた。本実施例の被覆材を用いた場合、実施例5で用いた被覆材に比べ、更に創面からの剥離性が改善されていることが判明した。剥離した該被覆材の顕微鏡写真、固定試料標本および創面の組織標本の観察結果は、実施例5の場合とほぼ同様であった。即ち、上記被覆材には肉芽組織の付着がほとんど認められなかった。更に、創面組織内にも本発明の被覆材の残留は全く認められなかった。

実施例7

実施例3で作製した抗菌剤、銀スルファジアジン(silver sulfadiazine)含有で本発明の被覆材を用い、実施例5と全く同様の方法で動物実験を行った。該被覆材の創面からの剥離性、剥離した被覆材への肉芽組織の付着程度、および創面組織への被覆材の残留程度は、実施例5で使用した本発明の被覆材の場合と全く同様で、抗菌剤を含有することによる本被覆材の性能の劣化は全く認められなかった。

実施例8

実施例4で作製したコラーゲン含有の本発明の被覆材を用い、実施例5と全く同様の方法で動物実験を行った。該被覆材の創面からの剥離性、剥離した被覆材への肉芽組織の付着程度および創面組織への被覆材の残留程度は、実施例6で使用した本発明の被覆材の場合と全く同

様で、コラーゲンを含有することによる本被覆材の性能の劣化は全く認められなかった。また、該被覆材剥離後の創面の治癒状態を組織学的に観察したところ、コラーゲンを含有しない本発明の被覆材と比較して、より良好であることが判明した。

【発明の効果】上述したように本発明によれば、下限臨界共溶温度(LCST)を有する温度感応性高分子化合物からなる創傷被覆材が提供される。本発明の創傷被覆材は、上記LCSTを有する温度感応性高分子化合物の熱可逆的溶解化特性に基づき、創傷面からの滲出液の吸10 取性に優れ、しかも創傷面からの離脱性にも優れている。特に、本発明の創傷被覆材が、生体の体温より低いLCSTを有する温度感応性高分子を含む態様においては、該被覆材は創面に張られた状態では、創面から滲出する体液あるいは該被覆材の外側から塗布される各種薬剤の水溶液に溶解することなく創傷被覆材としての機能を維持する。他方、該被覆材の交換時または創面が治癒した時点で、該被覆材を創面から取り除く際に、LCSTより低い温度の水または生理食塩水(実際には4℃近辺の温度が好適)を該被覆材の外側からふりかけ、該被覆材の温度をLCSTより低く下げて濡潤状態にして該温度感応性高分子を水溶化させることによって、該被覆材を創面から容易に剥離することができる。したがって、本発明の創傷被覆材を用いた場合、従来の創傷被覆材を用いた場合とは異なり、該被覆材離脱時に創面に実質的に損傷を与えないばかりでなく、包交(被覆材交換)時の手間および患者の苦痛が著しく軽減される。

【図1】

顕微鏡写真



【図面の簡単な説明】

【図1】未コーティングガーゼの顕微鏡写真である(倍率:32倍)。

【図2】PNIPAAmをコーティングしたガーゼ(本発明の創傷被覆材)の顕微鏡写真である(倍率:32倍)。

【図3】PNIPAAmをコーティングしたスポンジ(本発明の創傷被覆材)の走査電顕写真である(図3(a)の倍率は70倍、図3(b)の倍率は560倍)。

【図4】動物実験後の未コーティングガーゼの走査電顕写真である(倍率:84倍)。

【図5】動物実験後の本発明の創傷被覆材(PNIPAAmコーティングガーゼ)の走査電顕写真である(倍率:84倍)。

【図6】動物実験後の未コーティングガーゼの試料標本のHE(ヘマトキシリン-エオジン)染色像である(倍率:2100倍)。

【図7】動物実験後の本発明の創傷被覆材(PNIPAAmコーティングガーゼ)の試料標本のHE染色像である(倍率:2100倍)。

【図8】未コーティングガーゼを剥離した後の創傷面試料標本のHE染色像である(倍率:2100倍)。

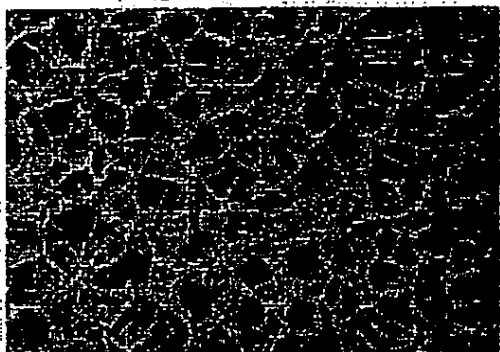
【図9】本発明の創傷被覆材(PNIPAAmコーティングガーゼ)を剥離した後の創傷面の試料標本のHE染色像である(倍率:2100倍)。

【図2】



【図3】

図面代用写真



(a)

図面代用写真

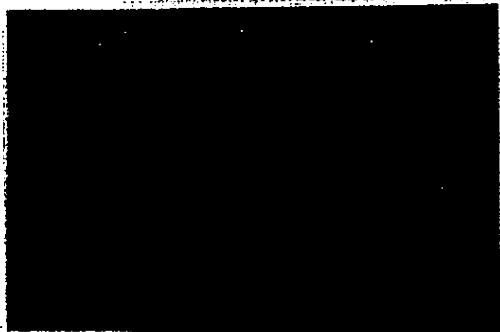


(b)

図面代用写真

【図5】

図面代用写真



図面代用写真

【図4】

図面代用写真



【図8】

図面代用写真



【図6】

図面代用写真



【図7】

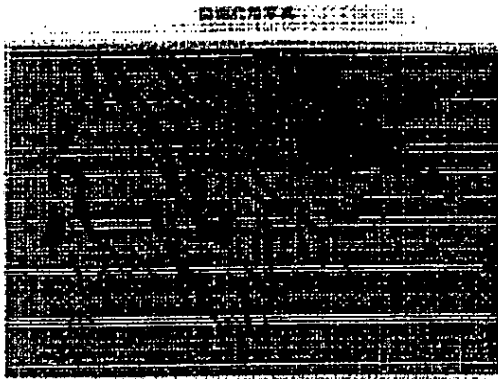


図 8

【図9】

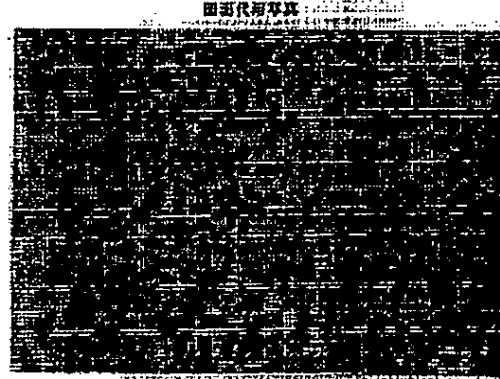


図 9